

INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PATIËNT

Titel van het Programma: Medisch Noodprogramma voor Vargatef® (nintedanib) in combinatie met docetaxel voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal gerecidiveerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met adenocarcinoomhistologie na eerstelijns-chemotherapie.

Nummer van het Programma: 1199.226

EUDRACT N°: niet van toepassing

Opdrachtgever van het Programma : SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Medical Department – Clinical Research
Vesalius Science Park
16, Avenue Arianelaan
B - 1200 Bruxelles

Commissie voor Medische Ethiek: Commission d’Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire de l’UCL/ Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 55.14, Tour Harvey – niveau 0, 1200 Bruxelles

Behandelende arts: *Naam, instelling en contactgegevens*

Verantwoordelijke arts: Medisch Directeur, Tel: 02/773.33.33

Contact in geval van dringende medische hulp: *Naam en contactgegevens*

Voorstel tot deelname

Uw arts stelt u voor, als behandeling voor uw niet-kleincellige longtumor, van het type adenocarcinoma, dat lokaal gevorderd is, gemetastaseerd of lokaal gerecidiveerd is na een eerstelijns-chemotherapie, een behandeling te starten met Vargatef® (nintedanib) in combinatie met docetaxel.

Voordat u toestemt om de behandeling te ontvangen, is het belangrijk dat u volgende uitleg over het geneesmiddel leest en begrijpt. Indien u vragen heeft omtrent het geneesmiddel, beslis dan pas om al dan niet de behandeling te ondergaan nadat al uw vragen beantwoord zijn.

Deze behandeling kadert in een Medisch Noodprogramma dat tot doel heeft om Vargatef® (nintedanib) beschikbaar te stellen voor patiënten die zoals u baat zouden kunnen hebben bij een behandeling met dit geneesmiddel.

Vargatef® (nintedanib) is een geneesmiddel dat werd ontwikkeld door SCS Boehringer Ingelheim Comm V. voor patiënten met een niet-kleincellige longtumor van het type adenocarcinoom, dat lokaal gevorderd is, gemetastaseerd of lokaal gerecidiveerd is na een eerstelijns-chemotherapie.

Er werd reeds goedkeuring bekomen voor het op de markt brengen van dit geneesmiddel in deze indicatie, maar het product is nog niet terugbetaald.

Behandeling met het geneesmiddel

Informatie over Vargatef® (nintedanib)

Vargatef® (nintedanib) is een zogenoemd tyrosine kinase inhibitor die het functioneren van verschillende bloedvatengroefactoren verhindert die belangrijk zijn voor het aanmaken van nieuwe bloedvaten. Tumorcellen produceren groeifactoren die het aanmaken van nieuwe bloedvaten stimuleren (angiogenese). De nieuwe bloedvaten kunnen de tumor helpen groeien en zich te verspreiden naar andere weefsels, wat men dan metastases noemt. Vargatef® (nintedanib) is een 'angiogenese inhibitor (of remmer)' die het proces kan verhinderen zodanig dat er zich minder of geen nieuwe bloedvaten meer vormen. Dit berooft de tumorcellen van voedingsstoffen en de tumorcellen zullen afsterven. Onderzoek in het labo heeft aangetoond dat Vargatef® (nintedanib) de groei van tumoren kan vertragen of zelfs compleet kan doen stoppen. Soms is het mogelijk dat de tumor volledig verdwijnt.

Omdat tumoren vaak behandeld worden met een combinatie van verschillende geneesmiddelen om de tumorgroei te controleren, werd Vargatef® (nintedanib) ook onderzocht in combinatie met andere antitumorale geneesmiddelen die al op de markt zijn, zoals docetaxel. Resultaten van deze studies tonen een betere doeltreffendheid aan wanneer Vargatef® (nintedanib) samen met docetaxel toegediend wordt.

Sinds 15 april 2014 werden in totaal 3470 kankerpatiënten, 143 gezonde vrijwilligers en 1529 patiënten met IPF in klinische studies behandeld met nintedanib. Van deze kankerpatiënten werden er 672 patiënten behandeld met nintedanib als enkelvoudige therapie, 1255 patiënten met een combinatie van nintedanib en verschillende andere therapieën, 162 patiënten in combinatie met afatinib, 30 patiënten in combinatie met volasertib en 1351 patiënten werden behandeld met ofwel nintedanib of een placebo in de lopende studies.

Hoe moet u Vargatef® (nintedanib) innemen?

Vargatef® (nintedanib) bestaat in capsules van 2 verschillende doseringen. Als u deelneemt aan dit Medisch Noodprogramma, dan zal u 1 tot 2 tabletten Vargatef® (nintedanib) tweemaal daags moeten innemen, afhankelijk van de dosering die voor u van toepassing is.

De aanbevolen dosering is vier capsules per dag (dit is een totaal van 400 mg Vargatef® (nintedanib) per dag). U mag niet meer dan deze hoeveelheid innemen.

Deze dagdosis moet worden gesplitst in twee innames van twee capsules met een tussenpauze van ongeveer 12 uur, bijvoorbeeld twee capsules in de ochtend en twee capsules 's avonds. Deze twee innames moeten elke dag rondom hetzelfde tijdstip plaatsvinden. Het op deze wijze innemen van het geneesmiddel garandeert dat in het lichaam een stabiele hoeveelheid Vargatef® (nintedanib) aanwezig blijft.

Slik de capsules in hun geheel met water door en kauw of plet de capsules niet. Er wordt aanbevolen om de capsules met voedsel in te nemen, dat wil zeggen tijdens of onmiddellijk voor of na een maaltijd.

Verhoog nooit zelf uw dagelijkse dosis Vargatef® (nintedanib) boven de voorgeschreven dosis om zo een vergeten medicatie inname te compenseren. De maximale dosis van 400 mg per dag mag niet worden overschreden.

Het is belangrijk dat u uw medicatie altijd stipt inneemt zoals door uw arts wordt uitgelegd. Bij twijfel kan u steeds aan uw arts raad vragen. De dosis wordt door uw arts bepaald. Hij/zij kan uw dosis indien nodig ook verlagen met stappen van 100 mg afhankelijk van hoe goed u Vargatef® (nintedanib) verdraagt.

Neem geen Vargatef[®] (nintedanib) in op dezelfde dag dat u een chemotherapiebehandeling met docetaxel toegediend krijgt.

Dosisverlaging

Als u de aanbevolen dosering van 400 mg per dag niet verdraagt vanwege bijwerkingen, kan uw arts de dagelijkse dosis Vargatef[®] (nintedanib) verminderen. Verlaag de dosering of stop de behandeling niet zonder dit eerst met uw arts te overleggen!

Uw arts kan uw aanbevolen dosering tot 300 mg per dag (twee capsules van 150 mg) verlagen. In dit geval zal uw arts Vargatef[®] (nintedanib) 150 mg capsules voor uw behandeling voorschrijven.

Indien nodig kan uw arts uw dagdosis verder tot 200 mg per dag (twee capsules van 100 mg) verlagen. Als dit gebeurt zal uw arts de geschikte capsulesterkte voorschrijven.

In beide gevallen moet u één capsule van de geschikte dosering tweemaal daags innemen met voedsel met een tussenpauze van ongeveer 12 uur (bijvoorbeeld in de ochtend en 's avonds) op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag.

In het geval uw arts uw chemotherapie met docetaxel heeft gestopt, moet u doorgaan met het innemen van Vargatef[®] (nintedanib) tweemaal daags.

Het is belangrijk dat u uw medicatie altijd stipt inneemt zoals door uw arts werd voorgeschreven. Bij twijfel kan u steeds aan uw arts raad vragen.

Verloop van het Programma

Inlooperperiode

Het Programma start nadat u beslist heeft om deel te nemen en het toestemmingsformulier ondertekend heeft. Uw behandelende arts zal bepalen of u aan dit Programma kan deel nemen.

Behandeling

Tijdens deze periode zal u om de drie weken een infusie van docetaxel toegediend krijgen en zal u Vargatef[®] (nintedanib) dagelijks innemen behalve op de dag van infusie. Uw arts kan beslissen of u verder gaat met de combinatie of met Vargatef[®] (nintedanib) alleen, en dit zolang u baat heeft bij de behandeling of tot onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

De medische opvolging zal plaatsvinden zoals dit gebeurt voor uw ziekte in de gewone medische praktijk.

Behandeling na het Medisch Noodprogramma

Wanneer u het Programma beëindigd heeft, zal uw arts uw ziekte-toestand beoordelen en u de best beschikbare behandeling voorschrijven.

Uw gezondheidstoestand zal nauwlettend opgevolgd worden tijdens de gehele duur van deze behandeling. U dient uw arts onmiddellijk te contacteren indien u bijwerkingen ondervindt tijdens uw behandeling. Uw behandelende arts zal beslissen over uw verdere behandeling met dit geneesmiddel en de nodige stappen ondernemen in geval van bijwerkingen.

Wat wordt van u verwacht?

Speciale voorzorgsmaatregelen

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u leverproblemen heeft of heeft gehad, als u bloedingsproblemen heeft of heeft gehad, met name recente bloedingen in de longen
- als u bloedverdünnende middelen (zoals warfarine, fenprocoumon, heparine of acetylsalicylzuur) inneemt ter voorkoming van bloedstolling. Behandeling met Vargatef[®] kan leiden tot een hoger risico op bloedingen
- als u recent een operatie heeft ondergaan of binnenkort een operatie zal ondergaan. Vargatef[®] (nintedanib) kan de wondheling beïnvloeden. Behandeling met Vargatef[®] zal daarom doorgaans worden onderbroken als u wordt geopereerd. Uw arts zal beslissen wanneer u dit geneesmiddel opnieuw mag gaan innemen
- als u een tumor heeft die is uitgezaaid naar de hersenen.

Op basis van deze informatie kan uw arts enkele bloedtesten uitvoeren, bijvoorbeeld om uw leverfunctie te controleren en om te bepalen hoe snel uw bloed kan stollen. Uw arts zal de resultaten van deze tests met u bespreken en beslissen of Vargatef[®] (nintedanib) kan toegediend worden.

Informeer uw arts onmiddellijk als u dit geneesmiddel gebruikt:

- als u diarree krijgt. Behandeling van diarree bij de eerste tekenen is belangrijk
- als u koorts ontwikkelt, omdat dit een symptoom van een tekort aan bepaalde witte bloedcellen ('febriële neutropenie') of van bloedvergiftiging ('sepsis') zou kunnen zijn
- als u ernstige pijn in uw maaggebied, koorts, rillingen, misselijkheid, overgeven, een plankharde buik of een opgeblazen gevoel ervaart, omdat dit symptomen van een gat in de wand van uw darmen ('gastro-intestinale perforatie') zouden kunnen zijn
- als u pijn, zwelling, rood worden, warmte van een ledemaat ervaart, omdat dit symptomen kunnen zijn van een bloedstolsel in een van uw aderen
- als u een ernstige bloeding heeft
- als u druk of pijn op de borst, doorgaans aan de linkerzijde van het lichaam, pijn in de nek, kaak, schouder of arm, een snelle hartslag, kortademigheid, misselijkheid, overgeven ervaart, omdat dit symptomen van een hartaanval kunnen zijn
- als (een) bijwerking(en) die u kunt krijgen ernstig wordt (worden).

Andere geneesmiddelen en Vargatef[®] (nintedanib)

Gebruikt u naast Vargatef[®] (nintedanib) nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en geneesmiddelen zonder voorschrift.

Dit geneesmiddel kan een wisselwerking vertonen met bepaalde andere geneesmiddelen. De volgende geneesmiddelen kunnen de bloedconcentratie van nintedanib, de werkzame stof van Vargatef[®], verhogen en kunnen bijgevolg het risico op bijwerkingen verhogen:

- ketoconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen)
- erytromycine (gebruikt om bacteriële infecties te behandelen).

De volgende geneesmiddelen kunnen de bloedconcentratie van nintedanib verlagen en kunnen dus leiden tot vermindering van de werkzaamheid van Vargatef[®]:

- rifampicine (een antibioticum dat wordt gebruikt bij de behandeling van tuberculose)
- carbamazepine, fenytoïne (gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen)
- sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel om depressie te behandelen).

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap, omdat het uw ongeboren baby kan schaden en het aangeboren afwijkingen kan veroorzaken. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen, zolang ze Vargatef[®] (nintedanib) innemen en gedurende ten minste 3 maanden na het stoppen van de behandeling, een effectieve combinatie van anticonceptiemethoden te gebruiken, waaronder barrièremethodes als een tweede vorm van anticonceptie. U kan de voor u meest geschikte methodes van anticonceptie met uw arts bespreken.

Vertel uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens behandeling met Vargatef[®] (nintedanib).

Borstvoeding

Het is niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt en schade kan toebrengen aan de baby die borstvoeding krijgt. Daarom mogen vrouwen gedurende de behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het effect van dit geneesmiddel op vruchtbaarheid bij de mens werd niet onderzocht.

Contraceptie bij mannen

Indien u een man bent, zal men u vragen een betrouwbaar anticonceptiemiddel te gebruiken tijdens uw deelname aan het Medisch Noodprogramma (o.a. condoom en spermadodende gel) en dit tot minstens zes maanden na de laatste dosis Vargatef[®] (nintedanib).

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U dient niet te rijden of machines te bedienen als u zich misselijk voelt.

Neem nooit Vargatef (nintedanib)

De capsules bevatten sojalecithine. Gebruik dit geneesmiddel niet als u allergisch bent voor pinda's of soja.

De capsules bevatten varkensgelatine. Indien u vindt dat het gebruik van deze capsules in strijd is met uw persoonlijke of geloofsovertuiging, bespreek dit met uw behandelende arts voordat u het toetsemmingsformulier ondertekent.

Heeft u te veel Vargatef[®] (nintedanib) ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten Vargatef[®] (nintedanib) in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis te compenseren. Neem uw volgende dosis Vargatef[®] (nintedanib) zoals voorzien op het volgende geplande tijdstip en in de dosis die door uw arts werd voorgeschreven.

Als u stopt met het innemen van Vargatef[®] (nintedanib)

Stop niet met het innemen van Vargatef[®] (nintedanib) zonder dit eerst met uw arts te overleggen. Het is belangrijk het geneesmiddel elke dag in te nemen, zolang uw arts het u voorschrijft. Als u dit geneesmiddel niet inneemt zoals voorgeschreven door uw arts, is het mogelijk dat deze kankerbehandeling niet goed werkt.

Hoe bewaart u Vargatef® (nintedanib)?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik het geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum vermeld op de doos, wikkel en blisterverpakkingen. Een maand en een jaartal worden aangegeven. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren onder de 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de blisterverpakking die de capsules bevat geopend is, of indien een capsule gebroken is.

Er wordt u gevraagd de niet gebruikte medicatie terug te brengen naar het ziekenhuis of naar de arts in hun oorspronkelijke blisterverpakking.

Welke zijn de mogelijke bijwerkingen op het geneesmiddel?

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet er speciale aandacht aan besteden als u de volgende bijwerkingen ondervindt tijdens de behandeling met Vargatef® (nintedanib):

- Diarree (zeer vaak, kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten):
Diarree kan leiden tot een verlies van vocht en belangrijke zouten (elektrolyten, zoals natrium of kalium) uit het lichaam. Bij de eerste tekenen van diarree dient u veel te drinken en onmiddellijk contact op te nemen met uw arts. Start zo snel mogelijk een geschikte behandeling tegen diarree, bv. met loperamide, nadat u contact heeft opgenomen met uw arts.
- Febriële neutropenie en sepsis (vaak, kan voorkomen bij 1 tot 10 patiënten op 100):
Behandeling met Vargatef® (nintedanib) kan leiden tot een verlaagd aantal van een type van uw witte bloedcellen (*neutropenie*) welke belangrijk zijn voor de reactie van het lichaam tegen bacteriële of schimmelinfecties. Als gevolg van neutropenie kunnen koorts (*febriële neutropenie*) en bloedvergiftiging (*sepsis*) optreden. Vertel uw arts onmiddellijk als u koorts ontwikkelt.
Tijdens de behandeling met Vargatef® (nintedanib) zal uw arts regelmatig uw bloedcellen controleren en u onderzoeken op tekenen van infectie, zoals ontsteking, koorts of vermoeidheid.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij de behandeling met dit geneesmiddel:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- Diarree – zie hierboven
- Pijnlijk, gevoelloos en/of tintelend gevoel in vingers en tenen (perifere neuropathie)
- Misselijkheid
- Overgeven (braken)
- Pijn in de buik (onderbuik)
- Bloeding b.v. neusbloeding, ophoesten van kleine hoeveelheden bloed, rectale bloeding
- Afname van het aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- Ontsteking van de slijmvliezen die het spijsverteringskanaal bekleden waaronder pijnlijke plekken en zweren in de mond (mucositis, waaronder stomatitis)

- Huiduitslag
- Verminderde eetlust
- Verstoorde elektrolytenbalans
- Verhoogde leverenzymwaarden (alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, alkalische fosfatase) in het bloed zoals blijkt uit bloedonderzoek.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 tot 10 patiënten op 100)

- Bloedvergiftiging (sepsis)- zie hierboven
- Febriele neutropenie (afname van het aantal witte bloedcellen en koorts)
- Bloedstolsels in de bloedvaten (veneuze trombo-embolie)
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Vochtverlies (dehydratie)
- Abscessen
- Geelzucht (hyperbilirubinemie).

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 tot 10 patiënten op 1000)

- Optreden van gaten in de wand van uw darmen (gastro-intestinale perforatie).

Indien u last krijgt van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor andere mogelijke bijwerkingen die niet in dit document vermeld staan.

Combinatie van Vargatef[®] (nintedanib) met docetaxel

Het wordt verwacht dat de combinatie van Vargatef[®] (nintedanib) met docetaxel dezelfde bijwerkingen kan veroorzaken dan beide geneesmiddelen afzonderlijk. Dit werd vastgesteld in een klinische studie die de combinatie van nintedanib met docetaxel bestudeerde. Er werd geen hogere frequentie van verlaagde witte bloedcellen vastgesteld, in vergelijking met docetaxel alleen. De vaakst vermelde bijwerkingen waren algemene lichamszwakte, diarree, haarverlies, misselijkheid, verminderde eetlust en braken.

Net zoals met alle nieuwe stoffen kan het gebruik van Vargatef[®] (nintedanib) bijgevoegd aan docetaxel nieuwe, ongekennde bijwerkingen veroorzaken.

Informeer uw arts onmiddellijk als u een verergering of het plots optreden van hoest, koorts of kortademigheid ondervindt.

Er bestaat geen geneesmiddel om het effect van Vargatef[®] (nintedanib) om te keren. De mogelijke bijwerkingen van nintedanib dienen symptomatisch behandeld te worden.

De behandeling van bijwerkingen of van de symptomen van uw aandoening is toegelaten. Uw arts zal met u de aanbevolen behandelingen bespreken.

Wat gebeurt er als er nieuwe informatie beschikbaar is?

In sommige gevallen kan er nieuwe informatie beschikbaar zijn? over de behandeling of het geneesmiddel waarmee u zal worden behandeld. Als dit gebeurt, dan licht uw arts u hierover in en overlegt hij met u of u de behandeling wenst voort te zetten. Indien dit het geval is, dan wordt u verzocht een nieuwe, aangepaste versie van het toestemmingsformulier te ondertekenen. Als u beslist de behandeling te stoppen, dan zal uw arts ervoor zorgen dat u op de beste manier verder wordt behandeld.

Daarnaast is het mogelijk dat uw arts op basis van de nieuwe informatie bepaalt dat het in uw belang is om uw behandeling stop te zetten. Hij/zij zal de redenen hiervoor uitleggen en er eveneens voor zorgen dat u op de beste manier verder wordt behandeld.

Vrijwillige toestemming / Recht om te stoppen met behandeling

U beslist volledig vrijwillig of u deze behandeling wil ondergaan. Zelfs wanneer u nu beslist om deze behandeling te starten, staat het u vrij te beslissen om de behandeling op eender welk moment stop te zetten. U bespreekt dit met uw behandelende arts. Dit zal in geen geval een invloed hebben op uw verdere medische verzorging.

Verder kan uw arts de behandeling stopzetten indien hij/zij vindt dat dit in uw belang is of indien u zich niet aan de instructies houdt tijdens de behandeling.

Wat gebeurt er na afloop van de behandeling?

De duur van de behandeling zal afhangen van uw respons op Vargatef[®] (nintedanib). U kan de behandeling verder zetten zolang uw arts meent dat u baat heeft bij de behandeling. De behandeling kan stopgezet worden, zelfs zonder uw instemming, indien uw ziekte verergert, indien blijkt dat u het geneesmiddel niet verdraagt omwille van ernstige bijwerkingen, indien u zich niet aan de aanwijzingen in verband met de behandeling houdt, indien er nieuwe informatie aan het licht komt die uitwijst dat u niet langer baat heeft bij de behandeling, indien u door omstandigheden niet op een vrije en geïnformeerde manier kunt toestemmen.

Het Medisch Noodprogramma stopt op het moment dat Vargatef[®] (nintedanib) terugbetaald is in België.

Vergoeding

SCS Boehringer Ingelheim Comm. V. stelt de medicatie gratis ter beschikking tijdens de duur van het Medisch Noodprogramma.

Docetaxel, dat al goedgekeurd en terugbetaald is voor deze indicatie, zal u echter via het normale zorgtraject toegediend worden.

Alle andere noodzakelijke ingrepen, onderzoeken en medicatie vallen onder de gewone terugbetalingscriteria.

Bescherming van de persoonlijke levenssfeer

De opdrachtgever van het Programma is per wet verplicht om de volgende gegevens te verzamelen:

- Uw contactgegevens (in voorkomend geval, uw identificatienummer van de Belgische sociale zekerheid)
- De contactgegevens van uw behandelende arts (ten minste de naam en RIZIV nummer)

Deze gegevens blijven strikt vertrouwelijk. De bescherming van de persoonlijke gegevens is wettelijk bepaald door de geldende wet- en regelgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

De gegevens worden door de opdrachtgever van het Programma ten minste tien jaar bewaard.

Medisch-Ethische Toetsing

De ethische commissie: “Commission d’Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire de l’UCL/Cliniques Universitaires Saint-Luc, heeft dit document nagelezen, de doelstellingen en het voorgestelde verloop van de behandeling onderzocht en daaromtrent een gunstig advies verleend.

Vragen

Indien u of uw verwanten vragen hebben omtrent de behandeling of in geval van een behandelingsgebonden letsel, dient u contact op te nemen met uw arts. Indien u dringende hulp inroept of in het ziekenhuis moet worden opgenomen, meld dan aan de behandelende arts dat u deelneemt aan een behandeling met Vargatef® (nintedanib).

Onderteken dit toestemmingsformulier niet voordat u de kans gehad heeft vragen te stellen en een bevredigend antwoord op al uw vragen gekregen heeft.

TOESTEMMINGSFORMULIER

Een Medisch Noodprogramma met Vargatef® (nintedanib) in combinatie met docetaxel voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal gerecidiveerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met adenocarcinoomhistologie na eerstelijns-chemotherapie.

1. Deel enkel bestemd voor de patiënt(e):

- Ik bevestig dat ik over het Medisch Noodprogramma ben ingelicht en een kopie van de "Patiënteninformatie" en het "Toestemmingsformulier" versie 1.3 van 27 juli 2015 ontvangen heb. Ik heb de informatie gelezen en begrepen. Ik heb voldoende informatie gekregen over het Medisch Noodprogramma en de eigenschappen en mogelijke nevenwerkingen van de medicatie en deze behandeling. Er werd mij voldoende tijd gegeven om de informatie door te nemen en mijn deelname te overwegen. Ik mag deze informatie bespreken met mijn familie en/of vrienden. Bovendien werden al mijn vragen duidelijk beantwoord.
- Ik heb begrepen dat ik mijn deelname aan dit Programma op elk ogenblik mag stopzetten nadat ik de behandelende arts hierover heb ingelicht, zonder dat dit mij enig nadeel kan berokkenen.
- Ik geef toestemming aan de verantwoordelijken van de opdrachtgever (SCS Boehringer Ingelheim Comm.V) om mijn persoonlijke gegevens te verzamelen. Mijn medische gegevens zullen strikt vertrouwelijk behandeld worden.
- Ik stem geheel vrijwillig toe om deel te nemen aan dit Programma en om mee te werken aan alle gevraagde onderzoeken. Ik ben bereid informatie te verstrekken i.v.m. mijn medische geschiedenis en mijn geneesmiddelengebruik.
- Ik ga ermee akkoord dat mijn huisarts/specialist die bij mijn behandeling betrokken is op de hoogte gebracht wordt van mijn deelname aan dit Medisch Noodprogramma.

Naam van de patiënt(e)
(in DRUKLETTERS)

Handtekening

Datum (dag/maand/jaar)

2. Deel enkel bestemd voor de behandelende arts:

Ik, ondergetekende, behandelende arts, bevestig de nodige informatie betreffende het Medisch Noodprogramma mondeling te hebben gegeven, een exemplaar van de patiënteninformatie en het toestemmingsformulier, getekend door de verschillende partijen, te hebben overhandigd, bereid te zijn alle bijkomende vragen te beantwoorden indien nodig en dit zonder de patiënt te hebben beïnvloed om aan het Medisch Noodprogramma deel te nemen.

Naam (in drukletters)

Handtekening

Datum (dag/maand/jaar)

INFORMATION AU PATIENT

Titre du Programme: Programme médical d'urgence du Vargatef® (nintédanib) en association au docétaxel chez des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome, après une première ligne de chimiothérapie.

Numéro du Programme : 1199.226

EUDRACT N°: non applicable

Promoteur: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Medical Department – Clinical Research
Vesalius Science Park
16, Avenue Ariane
B - 1200 Bruxelles

Commission d’Ethique Médicale: Commission d’Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire de l’UCL/ Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 55.14, Tour Harvey – niveau 0, 1200 Bruxelles

Médecin traitant: *Nom, Institution et coordonnées*

Médecin responsable: Directeur médicale, Tel: 02/773.33.33

Contact en cas d’urgence médicale : *Nom et coordonnées*

Proposition de participation

Votre médecin vous suggère de traiter votre cancer du poumon non à petites cellules du type adénocarcinome localement avancé ou métastasé et qui progresse après une première ligne de chimiothérapie par un traitement avec Vargatef® (nintédanib) en combinaison avec le docétaxel.

Avant d’accepter de recevoir ce traitement, il est important de lire et de comprendre les explications suivantes relatives au médicament. Si vous avez des questions concernant le médicament, attendez d’avoir obtenu une réponse à toutes vos questions avant de décider de suivre ou non le traitement.

Ce traitement s’inscrit dans le cadre d’un Programme Médical d’Urgence ayant pour but de mettre Vargatef® (nintédanib) à la disposition de patients comme vous, pour lesquels il n’existe pas d’autre traitement disponible et qui pourraient tirer un bénéfice d’un traitement à base de ce médicament.

Vargatef® (nintédanib) est un médicament qui a été développé par SCS Boehringer Ingelheim Comm. V pour des patients atteints d’un cancer du poumon non à petites cellules du type adénocarcinome localement avancé ou métastasé et qui progresse après une première ligne de chimiothérapie

Une autorisation de mise sur le marché a déjà été obtenue pour cette indication, mais le médicament n’est pas encore remboursé.

Traitement avec le médicament

Information sur le Vargatef® (nintédanib)

Le Vargatef® (nintédanib) est ce qu'on appelle un inhibiteur de tyrosine kinase qui bloque l'effet des facteurs de croissance des vaisseaux sanguins, ceux-ci étant importants pour le développement de nouveaux vaisseaux sanguins. En effet, les cellules tumorales produisent des facteurs qui stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (ce qu'on appelle l'angiogenèse). Les nouveaux vaisseaux sanguins peuvent aider la tumeur à grandir et à se propager vers d'autres tissus où les cellules tumorales sont alors appelées des métastases. Le Vargatef® (nintédanib) est un inhibiteur de l'angiogenèse qui peut bloquer ce processus de manière à ce que moins de nouveaux vaisseaux se développent. Lorsque cela arrive, la tumeur ne peut pas être nourrie (elle devient « mal nourrie ») et les cellules tumorales mourront. Des essais sur des modèles de laboratoire ont montré que le Vargatef® (nintédanib) est capable de réduire la croissance de la tumeur, entraînant son rétrécissement et même parfois sa disparition.

Comme les atteintes cancéreuses sont souvent traitées par une combinaison de différentes médications pour contrôler la croissance tumorale, le Vargatef® (nintédanib) a également été étudié en combinaison avec d'autres médications anti-cancéreuses déjà commercialisées comme le docétaxel. Les résultats de ces études suggèrent une amélioration de l'efficacité quand le Vargatef® (nintédanib) est associé au docétaxel.

Depuis le 15 avril 2014, 3470 patients cancéreux, 143 volontaires sains et 1529 patients atteints de FPI ont reçu le nintédanib. Parmi les patients cancéreux, 672 patients ont été traités en monothérapie, 1255 ont reçu le nintédanib avec d'autres thérapies, 162 en combinaison avec l'afatinib et 30 en combinaison avec le volasertib et 1351 ont été traités avec le nintédanib ou un placebo dans des études en cours.

Comment prendre Vargatef® (nintédanib)?

Vargatef® (nintédanib) se présente en capsules de deux différents dosages. Si vous participez à ce Programme Médical d'Urgence, vous devrez avaler 1 à 2 capsules deux fois par jour, suivant la dose qui vous sera allouée.

La dose recommandée est de quatre capsules par jour (soit au total 400 mg de Vargatef® (nintédanib) par jour). Ne dépassez jamais cette dose.

Cette dose quotidienne doit être divisée en deux prises de deux capsules à 12 heures d'intervalle, par exemple deux capsules le matin et deux capsules le soir. Ces deux doses doivent être prises environ à la même heure chaque jour. Prendre le médicament de cette façon assure le maintien d'une quantité constante de nintédanib dans le corps.

Avaler les capsules entières avec de l'eau ; ne pas les mâcher ni les écraser. Il est recommandé de prendre les capsules avec des aliments, c'est-à-dire pendant ou immédiatement avant ou après un repas.

N'augmentez pas les doses journalières au-delà de la dose recommandée pour compenser des doses ratées. La dose journalière maximale recommandée de 400 mg ne doit pas être dépassée.

Prenez toujours le médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Vérifiez auprès de votre médecin si vous avez un doute. La dose sera déterminée par votre médecin qui peut l'ajuster (la diminuer) par paliers de 100 mg en fonction de la façon dont vous supportez le Vargatef® (nintédanib).

Ne prenez jamais Vargatef® (nintédanib) le jour où vous recevez votre chimiothérapie par le docétaxel.

Réduction de dose

Si vous ne tolérez pas la dose recommandée de 400 mg par jour en raison des effets indésirables, votre médecin peut être amené à réduire la dose journalière de Vargatef® (nintédanib). Ne réduisez pas la dose et n'arrêtez pas le traitement vous-même, sans avoir tout d'abord consulté votre médecin.

Votre médecin peut être amené à réduire la dose recommandée à 300 mg par jour (deux capsules de 150 mg). Dans ce cas, votre médecin prescrira Vargatef® (nintédanib) 150 mg capsules pour votre traitement.

Si nécessaire, votre médecin peut être amené à réduire encore la dose journalière à 200 mg par jour (deux capsules de 100 mg). Si tel est le cas, votre médecin vous prescrira les capsules avec le dosage approprié.

Dans les deux cas, vous devrez prendre une capsule du dosage prescrit deux fois par jour, avec des aliments, à environ 12 heures d'intervalle à peu près à la même heure de la journée (par exemple une capsule le matin et une capsule le soir).

Si votre médecin a arrêté votre chimiothérapie par le docétaxel, vous devez continuer à prendre le Vargatef® (nintédanib) deux fois par jour.

Prenez toujours le médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Vérifiez auprès de votre médecin si vous avez un doute.

Déroulement du Programme

Période de préparation

Le Programme débutera après votre accord préalable (formulaire de consentement signé). Votre médecin vérifiera si vous êtes éligible pour entrer dans le Programme Médical d'Urgence.

Traitement

Durant cette période, vous recevrez toutes les 3 semaines, une perfusion de docétaxel et vous prendrez journalièrement le Vargatef® (nintédanib) sauf les jours de perfusion. Votre médecin peut décider que vous continuerez avec la combinaison ou avec le Vargatef® (nintédanib) seul et ce tant que vous bénéficiez du traitement ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le suivi médical se fera dans le cadre du suivi habituel de votre maladie par votre médecin.

Traitement après le Programme Médical d'Urgence

Lorsque vous aurez terminé ce Programme Médical d'Urgence, votre médecin déterminera le meilleur traitement disponible en fonction de votre état.

Vous serez suivi(e) de près pendant toute la durée de ce traitement. Si vous observez des effets secondaires pendant votre traitement, veuillez en aviser immédiatement votre médecin. Il/elle prendra une décision quant au traitement avec ce produit et des mesures à prendre en cas d'effets secondaires.

Qu'attendons-nous de vous ?

Avertissements et précautions

Avertissez votre médecin avant de prendre ce médicament,

- si vous avez ou avez eu des problèmes hépatiques, si vous avez ou avez eu des problèmes de saignement, et en particulier des saignements récents dans les poumons
- si vous prenez des médicaments pour fluidifier le sang (tels que la warfarine, la phenprocoumone, l'héparine ou l'acide acétylsalicylique) pour prévenir la coagulation du sang. Le traitement par Vargatef® (nintédanib) peut augmenter le risque de saignement
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou si cela est prévu. Le Vargatef® (nintédanib) peut affecter la cicatrisation de vos plaies. Par conséquent, le traitement par Vargatef® (nintédanib) sera généralement interrompu si vous devez subir une intervention. Votre médecin décidera quand reprendre le traitement avec ce médicament
- si vous avez un cancer qui s'est étendu au cerveau

En fonction de ces informations, votre médecin pourra effectuer des examens sanguins, par exemple pour vérifier votre fonction hépatique et pour déterminer la vitesse à laquelle votre sang coagule. Votre médecin vous parlera des résultats de ces examens et décidera si vous êtes en mesure de recevoir Vargatef® (nintédanib).

Durant votre traitement, informez immédiatement votre médecin,

- si vous avez de la diarrhée. Il est important de traiter la diarrhée dès les premiers signes
- si vous avez de la fièvre car cela pourrait être un symptôme de neutropénie fébrile ou de septicémie
- si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'estomac, si vous avez de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une rigidité abdominale ou une sensation de ballonnement, car cela pourrait être des symptômes indiquant que vous avez un trou dans la paroi digestive (« perforation gastro-intestinale »)
- si vous ressentez une douleur, un gonflement, une rougeur, de la chaleur dans un membre car cela pourrait être des symptômes indiquant la présence d'un caillot sanguin dans l'une de vos veines
- si vous avez des saignements importants
- si vous ressentez une oppression ou une douleur au niveau de la poitrine, généralement du côté gauche, une douleur dans le cou, la mâchoire, l'épaule ou le bras, si vous avez des palpitations cardiaques, si vous présentez un essoufflement, si vous souffrez de nausées ou de vomissements, car cela pourrait être des symptômes d'une crise cardiaque
- si l'un des effets indésirables que vous ressentez s'aggrave

Autres médicaments et Vargatef® (nintédanib)

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments. Les médicaments suivants peuvent augmenter le taux de la substance active du Vargatef®, le nintédanib, dans le sang et peuvent donc augmenter le risque d'effets indésirables:

- Kétoconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- Érythromycine (utilisée pour traiter les infections bactériennes)

Les médicaments suivants peuvent diminuer le taux de nintédanib dans le sang et donc entraîner une réduction de l'efficacité de Vargatef® :

- Rifampicine (antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
- Carbamazépine, phénytoïne (utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- Millepertuis (plante médicinale utilisée pour traiter la dépression)

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ne prenez pas ce médicament pendant la grossesse car il peut être nocif pour le bébé que vous portez et provoquer des anomalies congénitales. Au cours du traitement par Vargatef® (nintédanib), les femmes susceptibles de procréer devront utiliser deux méthodes efficaces de contraception, dont une méthode mécanique. Cette contraception sera poursuivie pendant au moins 3 mois après la dernière prise de Vargatef® (nintédanib). Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception qui vous conviennent le mieux. Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte au cours du traitement par Vargatef® (nintédanib).

Allaitement

Aucune information n'est disponible quant au passage du médicament dans le lait maternel et aux éventuels effets nocifs sur le bébé allaité. Les femmes ne doivent donc pas allaiter au cours du traitement par Vargatef® (nintédanib).

Fertilité

L'effet de ce médicament sur la fertilité humaine n'a pas été étudié.

Contraception chez les hommes

Les patients masculins devraient utiliser une contraception adéquate tout au long de leur participation au Programme médical d'urgence (notamment un préservatif et un gel spermicide), jusqu'à au moins 6 mois après la fin du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines si vous vous sentez mal.

Ne prenez jamais Vargatef® (nintédanib)

Les capsules contiennent de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, n'utilisez pas ce médicament.

Les capsules contiennent de la gélatine dérivée du porc. Si vous pensez que le fait de prendre ces gélules peut être en conflit avec vos croyances personnelles ou religieuses, veuillez en discuter avec votre médecin avant de signer le formulaire de consentement.

Si vous avez pris plus de Vargatef® (nintédanib) que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Vargatef® (nintédanib)

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante de Vargatef® (nintédanib) comme programmé à l'heure prévue et à la dose recommandée par votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Vargatef® (nintédanib)

N'arrêtez pas le traitement par Vargatef® (nintédanib) sans avoir tout d'abord consulté votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, tant que votre médecin

vous l'aura prescrit. Si vous ne prenez pas ce médicament comme vous l'a prescrit votre médecin, ce traitement contre le cancer pourrait ne pas fonctionner correctement.

Comment conserver Vargatef® (nintédanib)

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, l'emballage et les plaquettes thermoformées. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette thermoformée contenant les capsules est ouverte ou si une capsule est abîmée.

Veillez restituer à votre médecin traitant du Programme médical d'urgence ou à l'hôpital tous les médicaments de ce Programme médical d'urgence non utilisés dans leur emballage d'origine.

Quels sont les effets secondaires possibles du médicament ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez faire particulièrement attention si vous ressentez les effets indésirables suivants pendant votre traitement par Vargatef® (nintédanib):

- Diarrhée (très fréquent, peut toucher plus d'1 patient sur 10) :
Une diarrhée peut entraîner une perte de liquide et de sels importants (électrolytes, tels que le sodium et le potassium) dans votre corps. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide et contactez immédiatement votre médecin. Démarrez dès que possible un traitement anti-diarrhéique approprié, par exemple par le lopéramide, après avoir contacté votre médecin.
- Neutropénie fébrile et septicémie (fréquent, peut toucher 1 à 10 patients sur 100) :
Le traitement par Vargatef® (nintédanib) peut entraîner une réduction d'un type de vos globules blancs (neutropénie), qui sont importants pour que le corps réagisse aux infections bactériennes ou fongiques. La neutropénie peut avoir pour conséquences une fièvre (neutropénie fébrile) et un empoisonnement du sang (septicémie). Informez immédiatement votre médecin si vous avez de la fièvre.
Pendant le traitement par Vargatef® (nintédanib), votre médecin surveillera régulièrement vos cellules sanguines et vous examinera pour détecter tout signe d'infection, tel qu'une inflammation, de la fièvre ou de la fatigue.

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours d'un traitement avec ce médicament :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 patient sur 10)

- Diarrhée - voir ci-dessus
- Douleur, insensibilité et/ou picotements dans les doigts et les orteils (neuropathie périphérique)
- Mal au cœur (nausées)
- Vomissements
- Douleurs à l'estomac (abdomen)

- Saignements comme épistaxis (saignement de nez), expectorations teintées de sang, saignement au niveau rectal
- Diminution du nombre de globules blancs (neutropénie)
- Inflammation des muqueuses qui tapissent l'appareil digestif, y compris des lésions et ulcères dans la bouche (mucite, dont stomatite)
- Éruption cutanée
- Baisse d'appétit
- Déséquilibre électrolytique
- Augmentation du taux d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline) dans le sang, révélée par des examens sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher 1 à 10 patients sur 100)

- Empoisonnement du sang (septicémie) - voir ci-dessus
- Neutropénie fébrile (diminution du nombre de globules blancs accompagnée de fièvre)
- Caillots de sang dans les veines (thromboembolie veineuse)
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Perte liquidienne (déshydratation)
- Abscesses
- Jaunisse (hyperbilirubinémie)

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 à 10 patients sur 1000)

- Apparition de trous dans la paroi digestive (perforation gastro-intestinale)

Si vous ressentez l'un des effets indésirables, parlez-en à votre médecin traitant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans ce document.

Combinaison du Vargatef[®] (nintédanib) avec le docétaxel

Il est attendu que la combinaison du Vargatef[®] (nintédanib) avec le docétaxel puisse entraîner l'apparition d'effets secondaires comme décrits pour chacun des agents individuels. C'était le cas pour une étude clinique qui étudiait la combinaison du Vargatef[®] (nintédanib) avec le docétaxel. Une augmentation de fréquence de la diminution des globules blancs par rapport au docétaxel seul n'a pas été observée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient de l'asthénie, de la diarrhée, la chute de cheveux, des nausées, une perte d'appétit et des vomissements.

Comme avec toutes les nouvelles substances et les nouvelles combinaisons, l'utilisation du Vargatef[®] (nintédanib) en combinaison avec le docétaxel peut induire de nouveaux effets indésirables encore inconnus jusqu'à présent.

Vous devez avertir immédiatement votre médecin si vous expérimentez une aggravation ou l'apparition soudaine de toux, de fièvre ou de difficulté respiratoire.

Des médicaments de secours pour inverser l'action du Vargatef[®] (nintédanib) ne sont pas disponibles. Les effets indésirables potentiels doivent être traités de manière symptomatique.

Les traitements symptomatiques des effets indésirables ou des symptômes associés à la tumeur sont autorisés. Votre médecin discutera avec vous des traitements recommandés.

Qu'advient-il si de nouvelles informations sont disponibles ?

Dans certains cas, il arrive que de nouvelles informations deviennent disponibles au sujet du traitement que vous allez suivre ou du médicament avec lequel vous allez être traité(e). Le cas échéant, votre médecin vous en informe et examine avec vous si vous souhaitez poursuivre le traitement. Dans ce cas, vous êtes invité(e) à signer une nouvelle version adaptée du formulaire de consentement. Si vous décidez de mettre un terme au traitement, votre médecin veillera à ce que vous continuiez d'être traité(e) de la meilleure façon qui soit.

Par ailleurs, il est possible que votre médecin décide, sur la base des nouvelles informations, qu'il est dans votre intérêt d'arrêter le traitement. Il/elle en expliquera les raisons et veillera également à ce que vous continuiez d'être traité(e) de la meilleure façon qui soit.

Participation volontaire / Droit d'arrêter le traitement

Votre décision de suivre ce traitement est entièrement volontaire. Même si vous décidez d'entamer ce traitement, vous êtes libre de décider d'arrêter le traitement à n'importe quel moment. Vous aborderez cette décision avec votre médecin traitant. Cette décision n'affectera en aucune manière votre traitement médical ultérieur.

De même, votre médecin peut mettre un terme au traitement s'il/si elle estime que c'est dans votre intérêt ou si vous ne vous conformez pas aux instructions en cours de traitement.

Que se passe-t-il au terme du traitement ?

La durée du traitement dépendra de votre réponse à Vargatef[®] (nintédanib). Vous pouvez poursuivre le traitement aussi longtemps que votre médecin estime que vous en tirez un bénéfice. Le traitement peut être arrêté, même sans votre consentement, si votre maladie s'aggrave, s'il apparaît que vous ne tolérez pas le médicament en raison d'effets secondaires graves, si vous ne vous conformez pas aux instructions relatives au traitement, si de nouvelles informations indiquent que vous ne tirez plus un bénéfice du traitement ou si, du fait de certaines circonstances, vous ne pouvez donner votre consentement de manière libre et éclairée.

Le Programme médical d'urgence s'arrête au moment où Vargatef[®] (nintédanib) est remboursé en Belgique.

Indemnité

SCS Boehringer Ingelheim Comm. V met le médicament gratuitement à votre disposition pour la durée du Programme Médical d'Urgence.

Cependant, le docétaxel, qui est déjà approuvé et remboursé dans cette indication, vous sera fourni par la voie normale de soins.

Toutes les autres interventions et tous les autres examens et médicaments nécessaires relèvent des critères de remboursement habituels.

Protection de la vie privée

Le promoteur est obligé par la loi de rassembler les données suivantes :

- Vos coordonnées (le cas échéant votre numéro d'identification après de la sécurité sociale belge)
- Les coordonnées de votre médecin traitant (au moins le nom et le numéro INAMI)

Ces données demeureront strictement confidentielles. La protection des données personnelles est assurée par la loi en vigueur relative à la protection de la vie privée.

Les données sont conservées durant au moins dix ans par le promoteur.

Evaluation d'éthique médicale

La Commission d'Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire de l'UCL/Cliniques Universitaires Saint-Luc a examiné le présent document, les objectifs et la proposition de déroulement du traitement et a émis un avis favorable.

Questions

Si vous ou vos proches avez des questions concernant le traitement ou en cas de lésion liée au traitement, vous devez prendre contact avec votre médecin. Si vous faites appel à un service d'aide médicale urgente ou si vous devez être hospitalisé(e), signalez au médecin traitant que vous suivez un traitement à base de Vargatef® (nintédanib).

Ne signez pas ce formulaire de consentement avant d'avoir eu l'occasion de poser des questions et d'obtenir une réponse satisfaisante à toutes vos questions.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Programme médical d'urgence du Vargatef® (nintédanib) en association au docétaxel chez des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome, après une première ligne de chimiothérapie.

1. Partie uniquement destinée au/à la patient(e)

- Je confirme avoir été informé(e) concernant le Programme Médical d'Urgence et avoir reçu une copie de l' « Information au patient » et du « Formulaire de consentement » version 1.3, du 27 Juillet 2015. J'ai lu les informations et les ai comprises. Mon médecin m'a donné suffisamment d'informations sur le Programme, les propriétés et les effets secondaires possibles des médicaments du Programme et du traitement. Par ailleurs, j'ai eu suffisamment de temps pour évaluer l'information et pour réfléchir à ma participation. J'ai reçu des réponses satisfaisantes à mes questions et j'ai pu discuter de l'information avec ma famille et/ou mes amis
- J'ai compris que je peux, à tout moment, arrêter ma participation au Programme après en avoir informé le médecin traitant, sans que cela puisse me porter préjudice.
- J'autorise les responsables du promoteur (SCS Boehringer Ingelheim Comm.V) de rassembler mes données personnelles. Mes données médicales seront traitées en toute confidentialité.
- Je consens de mon plein gré à participer à ce Programme et à collaborer à tous les examens demandés. Je suis disposé(e) à fournir toute information concernant mes antécédents médicaux et ma consommation de médicaments.
- Je consens à ce que mon médecin de famille/spécialiste impliqué dans mon traitement soit informé de ma participation à ce Programme Médical d'Urgence

Nom du/de la patient(e)
(en capitales)

Signature

Date (jour/mois/année)

2. Partie uniquement destinée au médecin traitant:

Par la présente, je soussigné(e), médecin du Programme, confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires sur le Programme Médical d'Urgence, avoir remis un exemplaire du formulaire d'information et de consentement signé par les diverses parties, être prêt à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant en n'ayant exercé aucune pression pour que le patient participe au Programme Médical d'Urgence.

Nom (en capitales)

Signature

Date (jour/mois/année)

PATIENT INFORMATION FORM

Title of the Program: A Medical Need Program with Vargatef[®] (nintedanib) in combination with docetaxel for the treatment of adult patients with locally advanced, metastatic or locally recurrent non-small lung cancer (NSCLC) of adenocarcinoma tumour histology after first-line chemotherapy.

Number of the Program: 1199.226

EUDRACT N°: not applicable

Sponsor : SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Medical Department – Clinical Research
Vesalius Science Park
16, Avenue Arianelaan
B - 1200 Bruxelles

Medical Ethics Committee : Commission d’Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire de l’UCL/ Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 55.14, Tour Harvey – niveau 0, 1200 Bruxelles

Treating physician: *Name, institution and contact details*

Responsible physician: Medical Director, Tel: 02/773.33.33

Contact in case of emergency: *Name and contact details*

Proposal to participation

Your physician is proposing to treat your non-small cell lung cancer, of the most common type - the adenocarcinoma type – locally advanced, metastatic or locally recurrent after first-line chemotherapy, with Vargatef[®] (nintedanib) in combination with docetaxel.

Before you agree to receive the treatment, it is important that you read and understand the explanation about the medicine provided below. If you have any questions about the medicine, please postpone your decision to undergo the treatment - or not - until all your questions have been answered.

This treatment forms part of a Medical Need Program that aims to make Vargatef[®] (nintedanib) available to patients like you who would benefit from a treatment with this medicine.

Vargatef[®] (nintedanib) is a medicine that was developed by SCS Boehringer Ingelheim Comm V. for patients with non-small cell lung cancer of the most common type - the adenocarcinoma type – that is locally advanced, metastatic or locally recurrent after first-line chemotherapy.

Approval has already been obtained for the marketing for this indication, but the product is not being reimbursed yet.

Treatment with this medicine

Information about Vargatef[®] (nintedanib)

Vargatef[®] (nintedanib) is a so called tyrosine kinase inhibitor blocking the effect of blood vessel growth factors which are important for the development of blood vessels.

Tumour cells may produce factors that stimulate the formation of new blood vessels (angiogenesis). The new blood vessels may help the tumour grow and possibly spread to other tissues where the tumour cells are then called metastases. Vargatef[®] (nintedanib) is an 'angiogenesis inhibitor' that can block this process so that fewer or no new vessels can develop. When this happens, the tumour cannot be fed (it becomes 'malnourished') and the tumour cells will die. Investigations in laboratory models have shown that Vargatef[®] (nintedanib) is able to reduce or stop the growth of tumours which leads to shrinkage and sometimes even disappearance of the tumours.

Since cancer diseases are often treated with a combination of various medications in order to control tumour growth, Vargatef[®] (nintedanib) has also been investigated in combination with other already registered anti-cancer medications such as docetaxel. Results from these investigations suggest improved efficacy when Vargatef[®] (nintedanib) is given concomitantly with docetaxel.

As of 15th April 2014, a total of 3470 cancer patients, 143 healthy volunteers and 1529 patients with IPF have been treated with Vargatef[®] (nintedanib). Among the cancer patients, 672 were treated with monotherapy, 1255 with combination of Vargatef[®] (nintedanib) and various backbone therapies, 162 with the combination of afatinib and 30 patients with the combination of volasertib and 1351 patients were treated with either Vargatef[®] (nintedanib) or nintedanib-matching placebo in ongoing studies.

How to take Vargatef[®] (nintedanib)?

Vargatef[®] (nintedanib) is included in capsules of two different strengths. If you participate in this Medical Need Program, you will have to swallow 1 or 2 capsules two times a day, depending on your dosage.

The recommended dose is four capsules per day (this is a total of 400 mg Vargatef[®] (nintedanib) per day). Do not take more than this dose.

This daily dose should be split into two doses of two capsules about 12 hours apart, for example two capsules in the morning and two capsules in the evening. These two doses should be taken at around the same time each day. Taking the medicine this way ensures that a steady amount of Vargatef[®] (nintedanib) is maintained in the body.

Swallow the whole capsules with water and do not chew or crush them. It is recommended to take the capsules with food, i.e. during or immediately before or after a meal.

Do not increase individual daily doses of Vargatef[®] (nintedanib) beyond the recommended dose to make-up for missed doses. The recommended maximum daily dose of 400 mg should not be exceeded.

Always take this medicine exactly as your physician has told you. Check with your physician if you are not sure. The dosage will be determined by your physician. Your physician may adjust (decrease) your dose in 100 mg steps depending on how well you tolerate Vargatef[®] (nintedanib).

Do not take Vargatef[®] (nintedanib) on the same day as your chemotherapy treatment with docetaxel.

Dose reduction

If you cannot tolerate the recommended dose of 400 mg per day because of side effects your physician may reduce the daily dose of Vargatef[®] (nintedanib). Do not reduce the dose or stop the treatment yourself without consulting your physician first.

Your physician may reduce your recommended dose to 300 mg per day (two capsules of 150 mg). In this case your physician will prescribe Vargatef[®] (nintedanib) 150 mg soft capsules for your treatment.

If necessary, your physician may further reduce your daily dose to 200 mg per day (two capsules of 100 mg). You will be prescribed the appropriate capsule strength by your physician if this happens.

In both cases, you should take one capsule of the appropriate strength twice daily approximately 12 hours apart with food (for example in the morning and in the evening) at about the same time of the day.

In case your physician has stopped your chemotherapy with docetaxel you should continue to take Vargatef[®] (nintedanib) twice daily.

Always take this medicine exactly as your physician has told you. Check with your physician if you are not sure.

Medical Need Program procedures

Preparation period

The Program begins after you have decided to take part and signed the consent form. Your physician will check to see if you are eligible to be in the Medical Need Program.

Treatment

During this period, you will receive every three weeks an infusion with docetaxel and you will take Vargatef[®] (nintedanib) every day except on the days of infusion. Your physician may decide that you will either continue with the combination or with Vargatef[®] (nintedanib) alone for as long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs.

The medical follow-up will be done in the frame of the usual clinical management of your disease by your physician.

Treatment after the Medical Need Program

After you have completed the Program, your physician will assess your condition and prescribe the best available treatment for you.

You will be monitored closely for the entire duration of this treatment. You must contact your physician immediately if you experience any side effects during your treatment. Your treating physician will decide about your treatment with this product and take the required steps in the event of side effects.

Responsibilities of the patient

Warnings and precautions

Talk to your physician or pharmacist before taking this medicine

- if you have or had liver problems, if you have or had bleeding problems, particularly recent bleeding in the lung
- if you take blood-thinning medicines (such as warfarin, phenprocoumon, heparin or acetylsalicylic acid) to prevent blood clotting. Treatment with Vargatef[®] (nintedanib) may lead to a higher risk of bleeding
- if you have recently had a surgery or plan to have a surgery. Vargatef[®] (nintedanib) may affect the way your wounds heal. Therefore treatment with Vargatef[®] (nintedanib) will usually be interrupted if you are having surgery. Your physician will decide when to resume your treatment with this medicine
- if you have cancer that has spread to the brain

Based on this information your physician may carry out some blood tests, for example to check your liver function and to determine how fast your blood can clot. Your physician will discuss the results of these tests with you and decide whether you can be given Vargatef[®] (nintedanib).

Inform your physician immediately while taking this medicine

- if you get diarrhoea. Treatment of diarrhoea at the first signs is important
- if you develop fever as this could be a symptom of febrile neutropenia or sepsis
- if you experience severe pain in your stomach area, fever, chills, sickness, vomiting, or abdominal rigidity or bloating, as these could be symptoms of a hole in the wall of your gut ('gastrointestinal perforation')
- if you experience pain, swelling, reddening, warmth of a limb as these could be symptoms of a blood clot in one of your veins
- if you have any major bleeding
- if you experience chest pressure or pain, typically on the left side of the body, pain in the neck, jaw, shoulder or arm, a fast heartbeat, shortness of breath, nausea, vomiting, as this could be symptoms of a heart attack
- if any side effect(s) you may get becomes serious

Other medicines and Vargatef[®] (nintedanib)

Tell your physician if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including herbal medicines and medicines obtained without a prescription.

This medicine can interact with certain other medicines. The following medicines may increase the blood levels of nintedanib, the active substance of Vargatef[®], and hence may increase the risk for side effects:

- Ketoconazole (used to treat fungal infections)
- Erythromycin (used to treat bacterial infections)

The following medicines may decrease the blood levels of nintedanib and thus may lead to reduction of the effectiveness of Vargatef[®]:

- Rifampicin (an antibiotic used to treat tuberculosis)
- Carbamazepine, phenytoin (used to treat seizures)
- St. John's Wort (a herbal medicine to treat depression)

Pregnancy

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your physician for advice before taking this medicine.

Do not take this medicine during pregnancy, as it can harm your unborn baby and cause birth defects.

Women who can become pregnant must use an effective combination of birth control methods, including barrier methods as a second form of contraception, while they are taking Vargatef[®] (nintedanib) and for at least 3 months after stopping treatment. You should discuss the most appropriate methods of contraception for you with your physician.

Tell your physician immediately if you become pregnant during treatment with Vargatef[®] (nintedanib).

Breastfeeding

It is not known if the medicine passes into breast milk and could cause harm to a breastfed baby. Therefore, women should not breast-feed during treatment with Vargatef[®] (nintedanib).

Fertility

The effect of this medicine on human fertility has not been investigated.

Contraception for men

Male patients should use adequate contraception throughout the Medical Need Program (e.g. condom and spermicidal jelly) until 6 months after the end of the Program treatment.

Driving and using machines

You should not drive or use machines if you feel sick.

Never take Vargatef[®] (nintedanib)

The capsules contain soya lecithin. If you are allergic to peanut or soya, do not use this medicine.

The capsules of Vargatef[®] (nintedanib) used contain gelatine derived from pork. If you feel that taking these capsules may conflict with your personal or religious beliefs please discuss this issue with your physician prior to signing the consent form.

If you take more Vargatef[®] (nintedanib) than you should

Contact your physician immediately.

If you forget to take Vargatef[®] (nintedanib)

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Take your next dose of Vargatef[®] (nintedanib) as planned at the next scheduled time and at the dose recommended by your physician.

If you stop taking Vargatef[®] (nintedanib)

Do not stop taking Vargatef[®] (nintedanib) without consulting your physician first. It is important to take this medicine every day, as long as your physician prescribes it for you. If you do not take this medicine as prescribed by your physician, this cancer treatment may not work properly.

How to store Vargatef® (nintedanib)?

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton, wrapper and blisters. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 25°C.

Store in the original package in order to protect from moisture.

Do not use this medicine if you notice that the blister containing the capsules is opened or a capsule is broken.

You will be asked to bring the unused medication back to the hospital or to the physician in the original packaging.

What are the possible side effects of Vargatef® (nintedanib)?

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. You need to pay special attention if you get the following side effects during treatment with Vargatef® (nintedanib):

- Diarrhoea (very common, may affect more than 1 patient out of 10):
Diarrhoea may lead to a loss of fluid and important salts (electrolytes, such as sodium or potassium) in your body. At the first signs of diarrhoea drink plenty of fluids and contact your physician immediately.
Start appropriate anti-diarrhoeal treatment, e.g. with loperamide, as soon as possible after having contacted your physician.
- Febrile neutropenia and sepsis (common, may affect 1 to 10 patients out of 100):
Treatment with Vargatef® (nintedanib) may lead to a reduced number of a type of your white blood cells (neutropenia) which are important for the body's reaction against bacterial or fungal infections. As a consequence of neutropenia, fever (febrile neutropenia) and blood poisoning (sepsis) may occur. Tell your physician immediately if you develop fever.
During treatment with Vargatef® (nintedanib) your physician will regularly monitor your blood cells and examine you for signs of infection, such as inflammation, fever or tiredness.

The following side effects were observed under treatment with this medicine:

Very common side effects (may affect more than 1 patient out of 10)

- Diarrhoea – please see above
- Painful, numb and/or tingling feeling in fingers and toes (peripheral neuropathy)
- Feeling sick (nausea)
- Throwing up (vomiting)
- Pain in the stomach (abdomen)
- Bleeding e.g. epistaxis, coughing up small amounts of blood, rectal bleeding
- Decrease in the number of white blood cells (neutropenia)
- Inflammation of the mucous membranes lining the digestive tract including sores and ulcers in the mouth (mucositis, including stomatitis)
- Rash
- Decreased appetite

- Electrolyte imbalance
- Increased liver enzyme values (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood alkaline phosphatase) in the blood as seen from blood tests

Common side effects (may affect 1 to 10 patients out of 100)

- Blood poisoning (sepsis) - please see above
- Febrile neutropenia (decrease in the number of white blood cells accompanied by fever)
- Blood clots in the veins (venous thromboembolism)
- High blood pressure (hypertension)
- Fluid loss (dehydration)
- Abscesses
- Jaundice (hyperbilirubinaemia)

Uncommon side effects (uncommon, may affect up to 1 to 10 patients out of 1,000)

- Occurrence of holes in the wall of your gut (gastrointestinal perforation)

If you get any side effects, talk to your physician. This includes any possible side effects not listed in this document.

Combination of Vargatef[®] (nintedanib) and docetaxel

It is expected that combination of Vargatef[®] (nintedanib) with docetaxel could result in the occurrence of adverse events as described for each of the individual agents. This was the case in one clinical trial which investigated the combination of Vargatef[®] (nintedanib) and docetaxel. No increased frequency of reduced white blood cells was observed when compared to docetaxel monotherapy. The most common adverse events reported were asthenia, diarrhoea, hair loss, nausea, loss of appetite, and vomiting.

As with all new substances and new combinations, use of Vargatef[®] (nintedanib) in addition to docetaxel can induce new, hitherto unknown side effects.

You must notify the physician immediately if you have any worsening or sudden onset of cough, fever or difficulty breathing.

Rescue medications to reverse the action of Vargatef[®] (nintedanib) are not available. Potential side effects of Vargatef[®] (nintedanib) have to be treated symptomatically.

Symptomatic treatments of side effects or tumour-associated symptoms are allowed. Your physician will discuss the recommended treatments with you

What will happen if new information becomes available?

In some cases, new information can become available about the treatment or the medicine with which you will be treated. If this happens, your physician will inform you about this and he will consult you about whether you wish to continue with the treatment. If this is the case, you will be asked to sign a new, amended version of the informed consent form. If you decide to stop the treatment, then your physician will ensure that your treatment will be continued in the best possible manner.

In addition, it is possible that your physician will decide based on the new information that it is in your interests to stop your treatment. He/she will explain the reasons for this and will again ensure that your treatment will be continued in the best possible manner.

Voluntary consent / Right to stop the treatment

Your decision to undergo this treatment is entirely voluntary. Even if you decide to start this treatment now, you are free to decide at any time that you wish to stop the treatment. You should discuss this with your treating physician. This will under no circumstances have any effect on your further medical care.

Your physician can also stop the treatment if he/she feels that this is in your best interests or if you do not follow the instructions during the treatment.

What will happen once the treatment has ended?

The duration of the treatment will depend on your response to Vargatef[®] (nintedanib). You can continue with the treatment as long as your physician is of the opinion that you are benefitting from the treatment. The treatment can be stopped - without your consent if necessary - if your disease progresses, if you do not tolerate the medicine due to severe side effects, if you do not follow the instructions relating to the treatment, if new information comes to light that indicates that you are no longer benefitting from the treatment, or if you are unable to provide voluntary and informed consent due to your circumstances.

The Medical Need Program will end as soon as Vargatef[®] (nintedanib) is reimbursed in Belgium.

Reimbursement

SCS Boehringer Ingelheim Comm. V. will provide the medication free of charge for the duration of the Medical Need Program.

However, docetaxel, which is already approved and reimbursed in this indication, will be provided to you via the normal care pathway.

All other essential procedures, examinations and medication fall under the normal reimbursement criteria.

Protection of personal privacy

The sponsor is legally obliged to collect the following information:

- Your contact details (in this case, your identification number for the Belgian social security system)
- The contact details of your treating physician (at least the name and RIZIV number)

The data will be handled with strict confidentiality. Protection of the personal data is legally established by the valid laws and regulations governing the protection of privacy.

Medical Ethics Testing

The ethics committee: "Commission d'Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire de l'UCL/Cliniques Universitaires Saint-Luc" has read this document, examined the goals and the proposed course of the treatment and granted a favourable advice.

Questions

If you or your relatives have questions about the treatment or suffer injury related to the treatment, then you should contact your physician. If you call for urgent assistance or are admitted to the hospital, please inform the treating physician that you are taking part in a treatment with Vargatef[®] (nintedanib).

Do not sign this informed consent form before you have had the chance to ask questions and have received a satisfactory answer to all your questions.

CONSENT FORM

A Medical Need Program with Vargatef® (nintedanib) in combination with docetaxel for the treatment of adult patients with locally advanced, metastatic or locally recurrent non-small lung cancer (NSCLC) of adenocarcinoma tumour histology after first-line chemotherapy.

1. Part intended exclusively for the patient:

- I, the undersigned, confirm that I have been informed about the Medical Need Program and have received a copy of the 'Patient information sheet' and the 'Consent form' version 1.3 of 27 July 2015. I have read and understood the information. I have received sufficient information on the Medical Need Program, as well as on the properties and possible side effects of the study medication and this treatment. I have been given sufficient time to look through the information and consider my participation. I may discuss this information with my family and/or friends. Furthermore, all my questions have been answered clearly.
- I have understood that I may withdraw from participation in this Program at any time, after informing the treating physician of this, and that this will not result in any disadvantage for me at all.
- I give consent to the responsible persons employed by the sponsor (SCS Boehringer Ingelheim Comm. V.), to collect my personal data. My medical information will be treated as strictly confidential.
- I give my entirely voluntary consent to take part in this Medical Need Program and to cooperate in all procedures that are requested. I am willing to provide information about my past medical history and my use of medication.
- I agree that my general practitioner/specialist involved in my treatment can be made aware of my participation in this Medical Need Program.

Patient name
(in PRINTED LETTERS)

Signature

Date (day/month/year)

2. Part intended exclusively for the treating physician

I, the undersigned, the treating physician, confirm that I have verbally provided the necessary information concerning the Medical Need Program, have handed over a copy of the patient information and the consent form, signed by the various parties, am willing to answer all additional questions if necessary and without having influenced the patient to take part in the Medical Need Program.

Name (in printed letters)

Signature

Date (day/month/year)